

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Preeklamsia adalah suatu sindroma penyakit yang dapat menimbulkan gangguan pada berbagai organ. Sampai saat ini preeklamsia masih merupakan penyulit utama dalam kehamilan dan menjadi penyebab utama kematian dan kesakitan maternal maupun perinatal (Manyonda, 2006; Cunningham, 2014). Secara primer ditandai dengan adanya hipertensi dengan atau tanpa protein dalam urin pada usia kehamilan setelah 20 minggu. Preeklamsia adalah masalah global yang mempengaruhi 5 - 8% dari kehamilan, dan diperkirakan 8,3 juta wanita mengalami penyakit ini setiap tahun. Untuk negara-negara berkembang, prioritas adalah mencegah kematian ibu akibat komplikasi multi organ (Shennan, 2003).

Kejadian preeklamsia berbeda-beda untuk tiap negara. Insidennya berkisar 4 – 9 % pada wanita hamil, 3 – 7 % pada nullipara dan 0,8 – 5% terjadi pada multipara (Roeshadi RH, 2004). Di Amerika Serikat kejadian preeklamsia 5% dari seluruh kehamilan 0,5 – 2 % dari pasien tersebut berkembang menjadi eklamsia (Jenkins MB, 2004). Di Indonesia angka kejadian preeklamsia berkisar antara 3 – 10 % (Roeshadi RH, 2004). Angka kejadian di beberapa Rumah Sakit di Indonesia cenderung meningkat yaitu 1,0%-1,5% pada sekitar 1970-1980 meningkat menjadi 4,1%-4,3% pada sekitar 1990-2000 (Sofowon S, 2003). Penelitian di RS Dr. M Djamil Padang tahun 2014 angka kejadian preeklamsia berat 20,14% (Gusta D, 2015, Yusrawati, 2015).

Angka kematian ibu akibat komplikasi preeklamsia rendah di negara maju dikarenakan penelitian diarahkan untuk meningkatkan prediksi, pencegahan preeklamsia dan meminimalkan morbiditas. Diagnosis yang akurat diperlukan untuk mencapai hal ini (Cote, 2008)

Adapun yang menjadi penyebab utama kematian ibu di Indonesia di samping perdarahan dan infeksi adalah preeklamsia atau eklamsia. (Prawirohardjo, 2011).

Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, angka kematian ibu di Indonesia masih tinggi sebesar 359 per 100.000 kelahiran hidup. Angka ini sedikit menurun jika dibandingkan dengan SDKI tahun 1991, yaitu sebesar 390 per 100.000 kelahiran hidup, meskipun tidak terlalu signifikan. Target global MDGs (*Millenium Development Goals*) ke-5 adalah menurunkan Angka Kematian Ibu (AKI) menjadi 102 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2015. Hipertensi adalah salah satu penyebab kematian terbesar kematian ibu selama tahun 2010-2013 (Kemenkes, 2014). Selanjutnya preeklamsia berat (PEB) merupakan penyebab utama morbiditas berat ibu (seperti stroke dan ruptur hati) dan keluaran bayi yang jelek, seperti prematuritas dan IUGR (*intra uterine growth restriction*) (Steegers, 2010; Indumati, 2011).

Pada penelitian analitik faktor resiko preeklamsia dengan desain *case control* oleh Saputra di RSUP Dr. M. Djamil pada tahun 2013, didapatkan hasil penelitian peningkatan jumlah pasien preeklamsia / eklamsia mencapai 51,8% dibandingkan tahun 2012, dengan risiko 5,1 kali lebih tinggi pasien preeklamsia nulipara terjadi perburukan menjadi eklamsia dibandingkan multipara (Saputra, 2014)

Kejadian preeklamsia ditemukan lebih banyak pada kehamilan dengan ukuran plasenta yang besar misalnya pada kehamilan kembar. Preeklamsia juga timbul pada kehamilan mola dimana plasenta berkembang tanpa adanya fetus. Hal tersebut menunjukkan bahwa plasenta merupakan fokus sentral dan bagian yang terpenting pada patogenesis terjadinya preeklamsia. Pemeriksaan patologi anatomi dari plasenta pada preeklamsia memperlihatkan adanya infark dan sklerotik yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah arteri dan arteriole dengan kurangnya invasi trophoblas dan remodeling arteri

spiralis yang tidak sempurna. Hal ini akan menyebabkan proses apoptosis yang berlebihan. (Cunningham et al, 2014).

Proses terjadinya apoptosis didapatkan juga pada kehamilan normal pada bagian plasenta baik pada sisi maternal maupun sisi fetal. Proses apoptosis berperan pada terjadinya penempelan dan invasi trophoblas, proses transformasi arteri spiral, diferensiasi trophoblas, dan proses toleransi imun pada antigen paternal yang diekspresikan oleh sel trophoblas (Heazell AE, 2008).

Apoptosis merupakan kematian sel yang terprogram dimana terjadi kematian sel dengan mengaktifkan program bunuh diri internal yang diatur dengan ketat. Kematian sel terprogram atau apoptosis berperan penting dalam homeostasis sel dan remodeling jaringan, terutama pertumbuhan plasenta. Degenerasi plasenta pada preeklamsia mungkin disebabkan apoptosis yang tidak terjadwal (Shawn L, 2005)

Mekanisme apoptosis terdiri dari fase inisiasi (pengaktifan caspase) dan fase eksekusi. Inisiasi apoptosis terjadi melalui dua jalur yang berbeda yaitu jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Pada jalur ekstrinsik, apoptosis diperantarai oleh anggota *TNF death receptor family* yang merupakan bagian dari *TNF-receptor (TNF-R) superfamily* dan mempunyai bagian terminal C terdiri dari 80 asam amino yang diketahui berperan dalam proses kematian. Tidak seperti jalur ekstrinsik dimana tergantung dari *sinyal death receptor*, pada jalur intrinsik sinyal apoptosis diperantarai langsung dari mitokondria sebagai respon terhadap stres seperti kerusakan DNA atau kehilangan faktor pertumbuhan. Jalur mitokondria dapat diaktifasi oleh p53, yaitu suatu protein supresi tumor yang mengaktifkan kerja dari proapoptotik Bcl-2. Jalur ekstrinsik dan intrinsik tidak berdiri sendiri, karena p53 dapat juga meningkatkan ekspresi beberapa *death receptor*. Jalur intrinsik juga dapat memperkuat sinyal yang dihantarkan oleh jalur

death receptor sehingga terdapat hubungan antara kedua jalur tersebut (Ashe PC, 2003).

Pada preeklamsia, terjadi kegagalan invasi trophoblas, vaskulitis, trombosis dan iskemia dari plasenta. Menurut teori iskemia plasenta, disfungsi sel endotel terjadi akibat proses hipoksia. Dengan adanya hipoksia menyebabkan terjadinya proses apoptosis yang berlebihan, sehingga invasi trophoblas ke dalam miometrium menjadi dangkal dan remodeling arteri spiralis pada uterus terjadi tidak lengkap. Pada akhirnya akan menimbulkan iskemia uteroplaster. Apoptosis yang terjadi pada proses ini terutama pada jalur intrinsik (Jeschke U et al, 2006).

Hipoksia menyebabkan aktifitas antiapoptosis Bcl-2 family terhambat sehingga mengaktifkan peran dari protein Bax yang meningkatkan permeabilitas membran mitokondria terhadap sitokrom C yang selanjutnya berikatan dengan *apoptosis protease activating factor-1* (APAF-1) dan membentuk *apoptosome* yang akan mengaktifkan *caspase 9*. *Caspase 9* selanjutnya akan mengaktifkan *caspase 3* sehingga terjadilah proses kematian sel (Heazell AE, Crocker IP, 2008).

Proses apoptosis yang berlebihan pada perkembangan dan diferensiasi trofoblas memperlihatkan adanya infark dan sklerotik pada pemeriksaan patologi anatomi dari plasenta pasien preeklamsia. Hal ini menyebabkan penyempitan pembuluh darah arteri dan arteriole dengan karakteristik kurangnya invasi endovaskuler sitotrofoblas dan remodeling arteri spiralis yang tidak sempurna. Apoptosis juga didapatkan pada plasenta kehamilan normal baik pada sisi maternal maupun sisi fetal. Proses apoptosis berperan pada terjadinya *attachment* dan invasi trofoblas, proses transformasi arteri spiralis, diferensiasi trofoblas, dan proses toleransi imun pada antigen paternal yang diekspresikan oleh sel trofoblas (Levy R, 2005).

Jumlah sel trofoblas yang mengalami apoptosis pada sampel jaringan trofoblas yang berasal dari kehamilan dengan preeklamsia/eklamsia lebih tinggi apabila dibandingkan dengan kehamilan normal. Derajat apoptosis pada trofoblas lebih tinggi pada kehamilan dengan komplikasi seperti preeklamsia dan *IUGR*. Hal ini diduga karena trofoblas terekspos dengan faktor yang mempromosi apoptosis atau trofoblas itu sendiri yang rentan terhadap apoptosis. Bukti yang diduga mendukung peningkatan apoptosis adalah perubahan keseimbangan antara protein pro-apoptosis dan anti-apoptosis pada kehamilan dengan pre-eklamsia, dimana proses ini melibatkan Protein p53. Adanya stress pada sel seperti hipoksia, kerusakan DNA dan kurangnya *growth factor* akan mengaktifkan protein p53 (Keman K, 2009)

Hasil penelitian Keeman K (2009) di Malang menyatakan terdapat perbedaan yang bermakna ekspresi protein p53 pada jaringan trofoblas kelompok kehamilan normal ($8,20 \pm 2,898$), dibandingkan dengan kelompok preeklamsia/eklamsia ($22,70 \pm 4,990$) ($p \leq 0,000$). Hasil penelitian ini mendukung penelitian yang dilakukan Winata (2013) di Bali menyatakan bahwa terdapat perbedaan ekspresi protein p53 pada kelompok kehamilan normal dengan preeklamsia dengan nilai $p < 0,05$. Kedua penelitian tersebut menggunakan histopatologi plasenta.

Secara keseluruhan, teori di atas menggambarkan kompleksitas respon p53 untuk hipoksia tingkat seluler pada trophoblas. Dari sini dapat disimpulkan bahwa protein p53 berperan penting pada terjadinya apoptosis sel trophoblas preeklamsia (Jeschke U et al, 2006). Beberapa penelitian mengenai preeklamsia dan apoptosis telah dilakukan untuk menggali patogenesis preeklamsia dari segi marker biokimia namun masih banyak kontroversi dalam hal ini (Shawn L, 2005). Jadi diharapkan dengan diketahuinya p53 akan menjadi marker bagi pasien dengan Preeklamsia. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk

mengetahui perbedaan ekspresi protein p53 pada kehamilan dengan preeklamsia berat dan kehamilan normotensi tetapi melalui serum darah ibu.

B. Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan ekspresi protein p53 pada kehamilan dengan preeklamsia berat dan kehamilan normotensi?

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan ekspresi protein p53 pada kehamilan dengan preeklamsia berat dan kehamilan normotensi.

2. Tujuan Khusus

- a) Mengetahui rerata ekspresi p53 pada kehamilan preeklamsia berat.
- b) Mengetahui rerata ekspresi p53 pada kehamilan normotensi.
- c) Membuktikan bahwa kadar p53 pada kehamilan preeklamsia berat lebih tinggi kadarnya daripada normotensi.

D. Manfaat

1. Keilmuan

Diharapkan hasil penelitian ini menambah nuansa ilmu pengetahuan tentang ekspresi p53 antara kehamilan normal dengan preeklamsia di lingkup Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

2. Pelayanan

Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai upaya untuk mendeteksi kelompok kehamilan beresiko terhadap preeklamsia.